

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zoledronsav Mylan 4 mg/5 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy injekciós üveg 5 ml-nyi koncentrátuma 4 mg zoledronsavat tartalmaz, monohidrátként.

Egy ml koncentrátum 0,8 mg zoledronsavat tartalmaz, monohidrátként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

Tiszta és színtelen oldat

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

- Előrehaladott, csontot is involváló, rosszindulatú daganatos betegségekben szenvedő felnőtt betegek csontrendszeret érintő eseményeinek (patológiás törések, csigolyakompresszió, a csontok besugárzása vagy műtéte, ill. tumor indukálta hypercalcaemia) megelőzésére.
- Tumor indukálta hypercalcaemia (TIH) kezelése felnőtt betegeknél.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A betegeknek a Zoledronsav Mylan-t csak az intravénás biszfoszfonátok alkalmazásában jártas egészségügyi szakember írhatja fel és adhatja be. A Zoledronsav Mylan-nal kezelt betegeknek oda kell adni a betegtájékoztatót és a betegeknek szóló emlékeztető kártyát.

Adagolás

Előrehaladott, csontot is involváló, rosszindulatú daganatos betegségekben szenvedő betegek csontrendszeret érintő eseményeinek megelőzése

Felnőttek és idősek

Előrehaladott, csontot is involváló, rosszindulatú daganatos betegségekben szenvedő betegek csontrendszeret érintő eseményeinek megelőzésére az ajánlott adag 4 mg zoledronsav 3 – 4 hetenként.

A betegeknek per os napi 500 mg kalciumpótlást és 400 NE D-vitamint is kell kapniuk.

A csonttáttétes betegek csontrendszeret érintő eseményeinek megelőzése céljából történő kezeléséről hozott döntéskor tekintetbe kell venni, hogy a kezelés hatásának kialakulása 2 – 3 hónap.

A TIH kezelése

Felnőttek és idősek

Hypercalcaemiában (az albuminra korrigált szérum kalciumszint $\geq 12,0$ mg/dl vagy 3,0 mmol/l) az ajánlott adag egy egyszeri 4 mg-os zoledronsav dózis.

Vesekárosodás

TIH:

A TIH-ben és egyúttal súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek zoledronsav-kezelése csak a várható kockázat és haszon mérlegelése után jöhet szóba. A klinikai vizsgálatok során kizárták azokat a betegeket, akiknek a szérumban a kreatininszintje a 400 µmol/l vagy 4,5 mg/dl értéket meghaladta. Nincs szükség dózismódosításra azon TIH-es betegek esetében, akik szérumban a kreatininszintje 400 µmol/l vagy 4,5 mg/dl alatt van (lásd 4.4 pont).

Előrehaladott, csontot is involváló, rosszindulatú daganatos betegségekben szenvedő betegek csontrendszeri érintő eseményeinek megelőzése:

Myeloma multiplexben vagy szolid tumorokból eredő metasztatikus csontelváltozásokban szenvedő betegek zoledronsav-kezelésének megkezdésekor meg kell határozni a szérumban a kreatininszintet és a kreatinin-clearance-et. A kreatinin-clearance a Cockcroft-Gault képlet segítségével számolható ki a szérumban a kreatininből. A zoledronsav nem javasolt azon betegek számára, akiknek a kezelés megkezdése előtt súlyos vesekárosodásuk volt (aminek az e populációra vonatkozó definíciója: kreatinin-clearance < 30 ml/perc). A zoledronsav klinikai vizsgálataiban kizárták azokat a betegeket, akiknek a szérumban a kreatininszintje meghaladta a 265 µmol/l vagy 3 mg/dl értéket.

Azon csontmetasztázisokban szenvedő betegek esetében, akiknek a kezelés megkezdése előtt enyhe-, közepes fokú vesekárosodásuk volt - aminek az e populációra vonatkozó definíciója: kreatinin-clearance 30-60 ml/perc - a következő zoledronsav adagok javasoltak (lásd még 4.4 pont):

Kiindulási kreatinin-clearance (ml/perc)	Javasolt zoledronsav dózis*
> 60	4,0 mg zoledronsav
50-60	3,5 mg* zoledronsav
40-49	3,3 mg* zoledronsav
30-39	3,0 mg* zoledronsav

* A dózisokat 0,66 (mg•óra/l) AUC (kreatinin-clearance=75 ml/perc) célérték feltételezésével számolták ki. A károsodott veseműködésű betegek csökkentett adagjaival várhatóan ugyanolyan AUC érhető el, mint a 75 ml/perc kreatinin-clearance-ű betegek esetében.

A kezelés megkezdését követően a zoledronsav minden egyes adagjának beadása előtt meg kell mérni a szérumban a kreatininszintet, és a veseműködés romlása esetén a kezelést fel kell függeszteni. A klinikai vizsgálatokban a vesefunkció romlását az alábbiak jelentették:

- normál kiindulási kreatininszintű (< 1,4 mg/dl vagy < 124 µmol/l) betegek esetében, ha a növekedés 0,5 mg/dl vagy 44 µmol/l;
- kóros kiindulási kreatininszintű (> 1,4 mg/dl vagy > 124 µmol/l) betegek esetében, ha a növekedés 1 mg/dl vagy 88 µmol/l.

Klinikai vizsgálatokban a zoledronsav-kezelést csak akkor kezdték újra, amikor a kreatininszint már nem haladta meg 10%-kal a kiindulási értéket (lásd 4.4 pont). A zoledronsav-kezelést a terápia megszakítása előtt adott adaggal kell újraindítani.

Gyermekek és serdülők

A zoledronsav biztonságosságát és hatásosságát 1–17 éves gyermekek esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása az 5.1 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

Az alkalmazás módja

Intravénás alkalmazás.

A 100 ml-ben tovább hígított (lásd 6.6 pont) Zoledronsav Mylan 4 mg/5 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz-t egyszeri intravénás infúzióban, legalább 15 perc alatt kell beadni.

Az enyhén - közepesen súlyosan beszűkült veseműködésű betegeknél csökkentett zoledronsav adagok alkalmazása javasolt (lásd fent „Adagolás” és 4.4 pont).

Útmutatás a Zoledronsav Mylan csökkentett adagjainak az elkészítéséhez

Szívja fel a koncentrátum megfelelő mennyiségét, szükség szerint:

- 3,5 mg-os adaghoz 4,4 ml-t,
- 3,3 mg-os adaghoz 4,1 ml-t,
- 3,0 mg-os adaghoz 3,8 ml-t.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására és hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban. A koncentrátum felszívott mennyiségét 100 ml steril 9 mg/ml (0,9-%) injekcióhoz való nátrium-klorid vagy 5%-os (m/v) glükóz oldattal kell tovább hígítani. Az adagot egyszeri intravénás infúzióban kell beadni, amely nem tarthat 15 percnél rövidebb ideig.

A Zoledronsav Mylan koncentrátumot nem szabad kalciumot vagy más, két vegyértékű kationt tartalmazó infúziós oldattal, mint például Ringer laktát oldattal keverni, és egyszeri intravénás oldatként, külön infúziós szereléken át kell beadni.

A betegeket a zoledronsav alkalmazása előtt és azt követően kellően hidratált állapotban kell tartani.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával, más biszfoszfonáttal vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Szoptatás (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános megfontolások

A zoledronsav adása előtt meg kell állapítani, hogy a betegek megfelelően hidratáltak-e.

A szívelégtelenség kockázatának kitett betegek túlzott hidrálását kerülni kell.

A hypercalcaemiával kapcsolatos standard metabolikus paraméterek, mint a szérum kalcium-, foszfát- és magnéziumszint a zoledronsav-kezelés megkezdése után gondosan ellenőrizendők. Ha hypocalcaemia, hypophosphataemia vagy hypomagnesaemia lép fel, rövid távú kiegészítő kezelésre lehet szükség. A kezelt hypercalcaemiás betegek vesefunkciója általában bizonyos mértékben beszűkül, ezért megfontolandó a vesefunkció gondos monitorozása.

A Zoledronsav Mylan ugyanazt a hatóanyagot tartalmazza, mint egyes osteoporosis és a csontok Paget-kórjának kezelésére javallt gyógyszerek. A Zoledronsav Mylan-nal kezelt betegeket nem szabad egyidejűleg ilyen vagy bármilyen más biszfoszfonáttal kezelni, mivel ezen szerek kombinált hatásai nem ismertek.

Veseelégtelenség

Vesekárosodásban szenvedő és TIH-es betegek esetében gondosan mérlegelni kell, hogy vajon a zoledronsav-kezelés potenciális terápiás előnye felülmúlja-e a lehetséges kockázatot.

Csontmetasztázisban szenvedő betegek csontrendszeret érintő eseményeinek preventív kezelésének eldöntésekor figyelembe kell venni, hogy a kezelés hatása 2 – 3 hónappal a kezelés megkezdése után érvényesül.

A zoledronsav-kezeléssel kapcsolatban is beszámoltak vesekárosodásról. A dehidráció, ill. a kezelés előtt fennálló vesekárosodás, a zoledronsav és más biszfoszfonátok többszörös kezelési ciklusa, valamint más nefrotoxikus gyógyszerek alkalmazása olyan tényezők, melyek hozzájárulhatnak a vesefunkció romlásához. Habár a 4 mg-os zoledronsav adag 15 percnél hosszabb idejű beadásával a kockázat csökkentett, vesekárosodás így is bekövetkezhet. A 4 mg zoledronsav kezdő adagjának vagy

egyszeri adagjának alkalmazása után vesekárosodásról, veseelégtelenségig történő progresszióról, illetve dialízisről számoltak be. Néhány beteg esetében szérumban kreatininszint emelkedés is előfordult a csontrendszeret érintő események megelőzésére adott zoledronsav ajánlott dózisainak krónikus alkalmazásakor, habár sokkal ritkábban.

A zoledronsav minden egyes adagjának beadása előtt meg kell határozni a betegek szérumban kreatininszintjét. Azoknál a csontmetasztázisos betegeknél, akiknek enyhe-, közepes fokú vesekárosodásuk van, a kezelés megkezdése a zoledronsav kisebb adagjaival javasolt. A zoledronsav alkalmazása felfüggesztendő azon betegek esetében, akiknél a kezelés ideje alatt veseműködés romlás következik be. A kezelés csak akkor kezdhető el újra, amennyiben a szérumban kreatininszint már nem haladja meg 10%-kal a kiindulási értéket. A zoledronsav-kezelést ugyanabban a dózisban kell újratekinteni, mint amilyen dózisban a kezelés megszakítása előtt adták.

A zoledronsav vesefunkcióra gyakorolt lehetséges hatását figyelembe véve, mivel nem rendelkezünk kellő adattal a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan (klinikai vizsgálatokban szérumban kreatinin $\geq 400 \mu\text{mol/l}$ vagy $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$ a TIH-es, ill. $\geq 265 \mu\text{mol/l}$ vagy $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$ a csontmetasztázisos daganatos), ill. a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegekre (kreatinin-clearance $< 30 \text{ ml/perc}$) vonatkozó farmakokinetikai adatok is korlátozottak, a zoledronsav-kezelés a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében nem javasolt.

Májelégtelenség

Mivel a súlyos májelégtelenségben szenvedő betegekkel kapcsolatban csak kevés klinikai adat áll rendelkezésre, erre a betegcsoportra vonatkozóan különösebb ajánlások nem adhatók.

Osteonecrosis

Állkapocs osteonecrosis

Klinikai vizsgálatok során nem gyakran számoltak be állkapocs osteonecrosisáról (ONJ) zoledronsavat kapó betegeknél. A forgalomba hozatalt követően nyert tapasztalat és a szakirodalom azt mutatja, hogy gyakrabban számolnak be ONJ-ről a daganat típusától függően (előrehaladott emlőrák, myeloma multiplex). Egy vizsgálatban igazolták, hogy az ONJ gyakrabban jelent meg myelomában szenvedő betegeknél, mint más daganatos megbetegedések esetén (lásd 5.1 pont).

Egy új kezelés vagy egy új kezelési ciklus elkezdését halasztani kell azoknál a betegeknél, akiknek nem begyógyult, nyílt lágyrészléziójuk van a szájüregükben, kivéve az orvosi szükséghelyzeteket. A kísértő kockázati tényezőkkel bíró betegeknél a biszfoszfónát kezelés előtt fogászati vizsgálat és megfelelő preventív fogászati beavatkozások elvégzése, valamint egyéni előny kockázat felmérés javasolt.

Az alábbi kockázati tényezőket kell figyelembe venni az ONJ-kialakulás egyéni kockázatának meghatározásánál:

- A biszfoszfónátok hatékonysága (a nagyon hatékony vegyületek esetében nagyobb a kockázat), a beadási mód (a parenterális beadás esetében nagyobb a kockázat) és a biszfoszfónát kumulatív dózisa.
- Rák, kísérőbetegségek (pl. anaemia, coagulopathiák, fertőzés), dohányzás.
- Egyidejű kezelések: kemoterápia, angiogenesis-inhibitorok (lásd 4.5 pont), a nyak és fej sugárterápiája, kortikoszteroidok.
- Fogbetegség az anamnézisben, gyenge szájhygiéne, periodontális betegség, invazív fogászati beavatkozások (pl. foghúzások) és rosszul illeszkedő protézis.

Minden beteget megfelelő szájápolásra, a rutinszerű fogászati ellenőrzések elvégzésére, valamint arra kell ösztönözni, hogy azonnal jelezzenek minden, a Zoledronsav Mylan-kezelés alatt fellépő szájüregi tünetet, mint például a fogmozgást, fájdalmat vagy duzzanatot, vagy nem gyógyuló fekélyeket vagy váladékozást. A kezelés alatt az invazív fogászati beavatkozásokat csak alapos megfontolás után szabad végezni, és kerülni kell a zoledronsav kezeléshez egészen közeli időszakot. Azon betegek esetében, akiknek a biszfoszfónát kezelés alatt állkapocs osteonecrosis alakul

ki, a szájsebészeti beavatkozás ronthatja az állapotot. Nincs adat arra vonatkozóan, hogy amennyiben fogászati beavatkozásra van szükség, a biszfoszfonát kezelés megszakítása csökkenti-e az állkapocs osteonecrosis kockázatát.

Azoknak a betegeknek a kezelési tervét, akiknél az állkapocs osteonecrosis alakul ki, a kezelőorvosnak és az állkapocs osteonecrosis kezelésében jártas fogorvosnak vagy szájsebésznek szorosan együttműködve kell felállítania. A zoledronsav-kezelés átmeneti megszakítása mérlegelendő, amíg az állapot nem rendeződik, és ahol lehetséges, a fokozott kockázati tényezők nem csökkennek.

Más anatómiai lokalizációk osteonecrosisra

Biszfoszfonátok alkalmazásakor a külső hallójárat osteonecrosisát jelentették, főként hosszan tartó kezeléssel összefüggésben. A külső hallójárat osteonecrosisának lehetséges kockázati tényezői közé a szteroidhasználat és a kemoterápia, és/vagy olyan helyi kockázati tényezők tartoznak, mint például a fertőzés vagy a trauma. A külső hallójárat osteonecrosisának lehetőségét figyelembe kell venni azoknál a biszfoszfonátokat szedő betegeknél, akiknél fültünetek, például krónikus fülfertőzés jelentkezik.

Ezenkívül egyéb helyek, mint a csípő és a femur osteonecrosisának egyes eseteit is jelentették, főleg zoledronsavval kezelt felnőtt daganatos betegeknél.

Csont- és izomrendszeri fájdalom

A forgalomba hozatalt követően súlyos és esetenként a munkavégzést akadályozó csont-, ízületi- és/vagy izomfájdalomról számoltak be a zoledronsavval kezelt betegek esetében. Azonban ezek a bejelentések nem voltak gyakoriak. A tünetek megjelenéséig eltelt idő a kezelés megkezdésétől számított egy nap – több hónap között változott. A legtöbb beteg tünete enyhült, miután a kezelést abbahagyták. A betegek egy részében a tünetek visszatértek a zoledronsav vagy más biszfoszfonát újbóli alkalmazásának hatására.

A femur atípusos törései

A femur atípusos subtrochanter és diaphysis töréseiről számoltak be, elsősorban az olyan betegeknél, akik osteoporosis miatt hosszantartó biszfoszfonát-kezelést kaptak. Ezek a törések bárhol előfordulhatnak a femuron, közvetlenül a kistrochantertől lefelé, egészen a supracondylus kiöblösödés feletti részig. Ezek a törések minimális trauma után vagy anélkül következnek be, és néhány beteg hetekkel vagy hónapokkal a bekövetkezett combcsonttörés jelentkezése előtt comb- vagy lágyéktáji fájdalmat észlel, melyek gyakran párosulnak fáradásos törésre utaló képalkotó jellemzőkkel. A törések gyakran bilaterálisak, ezért azoknál a biszfoszfonáttal kezelt betegeknél, akiknek igazolt femur diaphysis-törésük van, az ellenoldali combcsontot is meg kell vizsgálni. Ezeknél a töréseknél rossz gyógyulási hajlamról is beszámoltak. Azoknál a betegeknél, akiknél felmerül az atípusos femur-törés gyanúja, az egyéni előny/kockázat arány értékelése alapján, a beteg folyamatban lévő vizsgálatainak idejére mérlegelni kell a biszfoszfonát-kezelés felfüggesztését.

A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy a biszfoszfonát-kezelés ideje alatt számoljanak be bármilyen comb-, csípő- vagy lágyéktáji fájdalomról, és minden betegnél, aki ilyen tünetekkel jelentkezik, meg kell vizsgálni, hogy részleges femur-törés fennáll-e.

Hypocalcaemia

Hypocalcaemiát jelentettek zoledronsavval kezelt betegeknél. A súlyos hypocalcaemia eseteihez kapcsolódóan szívritmuszavarokat és neurológiai mellékhatásokat (beleértve a convulsiókat, hypaesthesiát és tetaniát is) jelentettek. Kórházi ápolást igénylő súlyos hypocalcaemia eseteit jelentették. Egyes esetekben a hypocalcaemia életveszélyes lehet (lásd 4.8 pont). Óvatosság ajánlott, ha zoledronsavat olyan gyógyszerekkel adják együtt, amelyek ismertén hypocalcaemiát okoznak, mivel szinergista hatásuk lehet, ami súlyos hypocalcaemiát eredményez (lásd 4.5 pont). A zoledronsav-kezelés megkezdése előtt a szérum kalciumszintet meg kell mérni, és a hypocalcaemiát korrigálni kell. A beteget megfelelő kalcium- és D-vitamin-pótlásban kell részesíteni.

A Zoledronsav Mylan nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 4 mg-os adagunként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

4.5 Gyógyszerkölesönhatások és egyéb interakciók

A klinikai vizsgálatokban a zoledronsavat az általánosan használt daganatgátló szerekkel, diuretikumokkal, antibiotikumokkal és fájdalomcsillapítókkal adták együtt anélkül, hogy klinikailag megállapítható interakciókat észleltek volna. A zoledronsav alig kötődik plazmafehérjékhez és *in vitro* nem gátolja a humán P450 enzimeket sem (lásd 5.2 pont), de erre vonatkozó klasszikus klinikai interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Biszfoszfonátok aminosavakkal, kalcitoninnal vagy kalcidiuretikumokkal történő együttadása esetén óvatosság ajánlott, mert ezen hatóanyagcsoportok tagjai additív hatásúak lehetnek és a kelleténél tartósabb, alacsonyabb szérumszintet eredményezhetnek (lásd 4.4 pont).

Óvatosság szükséges, amikor a zoledronsavat más, potenciálisan nephrotoxicus gyógyszerrel alkalmazzák együtt. Külön figyelmet kell fordítani a kezelés alatt esetleg kialakuló hypomagnesaemiára is.

Myeloma multiplexes betegekben a vesekárosodás kockázata megnőhet, ha a zoledronsavat talidomiddal adják együtt.

Zoledronsav és anti-angiogen gyógyszerek egyidejű alkalmazása esetén elővigyázatosság javasolt, mivel ezen gyógyszerek együttes alkalmazásakor az állkapocs osteonecrosisának (ONJ) gyakoribb előfordulását tapasztalták.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat a zoledronsav tekintetében. Az állatokon végzett kísérletekben a zoledronsav reprodukciós toxicitást mutatott (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert. A zoledronsavat a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni. A fogamzóképes korban lévő nőknek azt kell tanácsolni, hogy kerüljék a teherbeesést.

Szoptatás

Nem ismeretes, vajon a zoledronsav kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A zoledronsav ellenjavallt szoptató anyáknak (lásd 4.3 pont).

Termékenység

A zoledronsav szülő és F1 generáció fertilitására gyakorolt, potenciális mellékhatásait patkányoknál értékelték. Az eredmény fokozott farmakológiai hatásokat mutatott, amelyek vélhetően a vegyületnek a csontrendszeri kalcium-metabolizációt gátló hatásával függnek össze, mely az ellés körüli időszakban hypocalcaemiát, ami biszfoszfonát csoport hatás, valamint dystociát és a vizsgálat korai befejezését eredményezte. Így ezek az eredmények eleve kizárták a zoledronsav humán fertilitásra gyakorolt pontos hatásának a meghatározását.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az olyan mellékhatások, mint a szédülés és a somnolencia befolyásolhatják a gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, ezért a Zoledronsav Mylan alkalmazása mellett gépjárművet vezetni vagy gépeket kezelni csak óvatosan lehet.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A zoledronsav alkalmazását követő 3 napon belül gyakran számoltak be egy akut fázis reakcióról, melynek tünetei közé tartozik a csontfájdalom, láz, fáradtság, arthralgia, myalgia, hidegrázás és az arthritis, bekövetkező ízületi duzzanattal. Ezek a tünetek rendszerint néhány napon belül elmúlnak (lásd a kiválasztott mellékhatások leírását).

Az alábbiak a zoledronsav alkalmazásával járó, fontos azonosított kockázatok az engedélyezett indikációkban:

beszűkült veseműködés, az állkapocs osteonecrosis, akut fázis reakció, hypocalcaemia, pitvarfibrilláció, anaphylaxia, intersticiális tüdőbetegség. Ezeknek az azonosított kockázatoknak a gyakoriságait a 1. táblázat mutatja.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 1. táblázatban feltüntetett mellékhatások adatai túlnyomórészt a 4 mg zoledronsavval végzett krónikus kezelés klinikai vizsgálataiból és a forgalomba hozatalt követő jelentésekből származnak:

1. táblázat

A mellékhatások a gyakoriság csökkenő sorrendjében vannak felsorolva:

Nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Gyakori:	Anaemia
Nem gyakori:	Thrombocytopenia, leukopenia
Ritka:	Pancytopenia
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Nem gyakori:	Túlérzékenységi reakció
Ritka:	Angioneuroticus oedema
<i>Pszichiátriai kórképek</i>	
Nem gyakori:	Szorongás, alvászavar
Ritka:	Zavartság
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Gyakori:	Fejfájás
Nem gyakori:	Szédülés, paraesthesia, dysgeusia, hypaesthesia, hyperaesthesia, tremor, somnolencia
Nagyon ritka:	Convulsiók, hypaesthesia és tetania (hypocalcaemia következtében)
<i>Szembetegségek és szemészeti tünetek</i>	
Gyakori:	Conjunctivitis
Nem gyakori:	Látászavar, scleritis és szemüregi gyulladás
Ritka:	Uveitis
Nagyon ritka:	Episcleritis
<i>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</i>	
Nem gyakori:	Hypertonia, hypotonia, pitvarfibrilláció, ájuláshoz vagy a keringés összeomlásához vezető hypotonia
Ritka:	Bradycardia, szívritmuszavar (hypocalcaemia következtében)

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Dyspnoe, köhögés, bronchoconstriction
Ritka:	Intersticiális tüdőbetegség
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori:	Hányinger, hányás, csökkent étvágy
Nem gyakori:	Diarrhoea, obstipatio, hasi fájdalom, dyspepsia, stomatitis, szájszárazság
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Nem gyakori:	Viszketés, bőrkütés (beleértve az erythemás és maculosus exanthemát), izzadákonyság
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Gyakori:	Csontfájdalom, myalgia, arthralgia, generalizált fájdalom
Nem gyakori:	Izomgörcsök, az állkapocs osteonecrosis
Nagyon ritka:	A külső hallójárat és egyéb anatómai lokalizációk, mint a femur és a csípő osteonecrosis (biszfoszfónátok csoportjára jellemző mellékhatás)
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Gyakori:	Vesekárosodás
Nem gyakori:	Akut veseelégtelenség, haematuria, proteinuria
Ritka:	Szerzett Fanconi-szindróma
Nem ismert:	tubulointerstitialis nephritis
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Gyakori:	Láz, influenzaszerű tünetek (beleértve: fáradtság, hidegrázás, gyengélkedés és kipirulás)
Nem gyakori:	Asthenia, peripheriás oedema, a beadás helyének reakciói (beleértve: fájdalom, irritatio, duzzanat, induratio), mellkasi fájdalom, súlygyarapodás, anaphylaxiás reakció/sokk, urticaria
Ritka:	Arthritis és ízületi duzzanat, mint az akut fázis reakció tünete
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Nagyon gyakori:	Hypophosphataemia
Gyakori:	A vér kreatinin- és ureaszint emelkedése, hypocalcaemia
Nem gyakori:	Hypomagnesaemia, hypokalaemia
Ritka:	Hyperkalaemia, hypernatraemia

Kiválasztott mellékhatások leírása:

Beszűkült veseműködés

A zoledronsavval összefüggésben veseműködési zavarról számoltak be. Egy előrehaladott, csontot is involváló rosszindulatú daganatos betegségekben szenvedő betegek csontrendszerét érintő eseményeinek megelőzését célzó zoledronsav regisztrációs vizsgálatból gyűjtött biztonsági adatok összesített elemzésében a zoledronsav kezeléssel várhatóan kapcsolatba hozható vesekárosodás nemkívánatos események (mellékhatások) gyakorisága a következőképpen alakult: myeloma multiplex (3,2%), prosztaták (3,1%), mellrák (4,3%), tüdő és más szolid tumorok (3,2%). A veseműködés romlásának lehetőségét esetlegesen növelő tényezők közé tartozik a dehydratio, a már meglévő beszűkült veseműködés, a zoledronsav vagy egyéb biszfoszfónátok több cikluson keresztül történő alkalmazása, valamint a nephrotoxikus gyógyszerek egyidejű alkalmazása vagy az aktuálisan ajánlottól rövidebb infúziós időtartam. A 4 mg zoledronsav kezdő dózisa vagy egy egyszeri dózis

után a betegeknél a veseműködés romlásáról, veseelégtelenségig történő progresszióról és dialízisről számoltak be (lásd 4.4 pont).

Az állkapocs osteonecrosis

Túlnyomórészt a csont reszorpcióját gátló gyógyszerekkel, például zoledronsavval kezelt daganatos betegeknél az állkapocs osteonecrosisáról számoltak be (lásd 4.4 pont). Közülük sok beteg kemoterápiát és kortikoszteroidokat is kapott, és esetükben helyi fertőzés tünetei álltak fenn, beleértve az osteomyelitist. A jelentett esetek legtöbbje foghúzáson, vagy más szájsebészeti beavatkozáson átesett daganatos betegekre vonatkozott.

Pitvarfibrilláció

Egy 3 évig tartó randomizált, kettős-vak, kontrollos vizsgálatban, amely az évenként egyszeri 5 mg zoledronsav placebohoz viszonyított hatásosságát és biztonságosságát értékelte a postmenopausális osteoporosis (PMO) kezelése során, a pitvarfibrilláció teljes előfordulási gyakorisága 2,5% volt az 5 mg zoledronsavat kapó betegeknél (3862-ből 96), és 1,9% volt a placebót kapó betegeknél (3852-ből 75). A súlyos nemkívánatos pitvarfibrilláció események aránya 1,3% volt az 5 mg zoledronsavat kapó betegeknél (3862-ből 51), és 0,6% volt a placebót kapó betegeknél (3852-ből 22). Az ebben a vizsgálatban észlelt aránytalanságot más, zoledronsavval végzett vizsgálatokban nem észlelték, beleértve azt is, amelyben a zoledronsavat 34-hetente adták onkológiai betegeknél. A pitvarfibrillációnak az ebben az egyetlen klinikai vizsgálatban észlelt emelkedett előfordulási gyakorisága mögött álló mechanizmus nem ismert.

Akut fázis reakció

Ez a gyógyszer okozta mellékhatás olyan tünetek összességéből áll, mint a láz, a myalgia, a fejfájás, a végtagfájdalom, a hányinger, a hányás, a hasmenés, arthralgia és az arthritis, bekövetkező ízületi duzzanattal. Kialakulásának ideje a zoledronsav infúziót követő ≤ 3 nap, és a reakcióra szokták még az „influenzaszerű” vagy az „adagolás utáni” tünetegyüttes kifejezést használni.

Atípusos femur-törések

A forgalomba hozatalt követően az alábbi reakciókról számoltak be (gyakoriságuk ritka): atípusos subtrochanter és diaphyseális femur-törések (biszfoszfonát csoport-mellékhatás).

Hypocalcaemiával összefüggő mellékhatások

A hypocalcaemia egy fontos azonosított kockázat a zoledronsav elfogadott indikációiban. Mind a klinikai vizsgálati, mind a forgalomba hozatalt követő esetek áttekintése alapján elegendő bizonyíték van annak alátámasztására, hogy a zoledronsav kezelés és a bejelentett hypocalcaemiás események, valamint a következményes szívritmuszavar kialakulása között összefüggés van. Továbbá bizonyíték van a hypocalcaemia és a következményes neurológiai esetek – convulsiók, hypaesthesia és tetania – közötti összefüggésre is (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A zoledronsav akut túlادagolásával kapcsolatos klinikai tapasztalat korlátozott. Legfeljebb 48 mg-os zoledronsav dózisok tévedésből történő alkalmazásáról számoltak be. Gondosan ellenőrizni kell azokat a betegeket, akik az ajánlottól nagyobb adagokat kaptak (lásd 4.2 pont), mivel a veseműködés károsodását (beleértve a veseelégtelenséget is) és a szérum elektrolitszintek (köztük a kalcium, foszfor és magnézium) eltéréseit észlelték. Hypocalcaemia esetén kalcium-glükonát infúziókat kell alkalmazni, ha az klinikailag indokolt.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Csontbetegségek kezelésének gyógyszerei, biszfoszfonátok, ATC kód: M05BA08

A zoledronsav a biszfoszfonátok hatóanyagcsaládba tartozik, és elsősorban a csontra hat. Az osteoclastok csontreszorpciós tevékenységének gátlószere.

A biszfoszfonátok csontra gyakorolt szelektív hatása a mineralizált csonthoz való erős affinitásukon alapszik, azonban a pontos molekuláris mechanizmus, mely az osteoclast tevékenység gátlásához vezet, még nem ismert. Krónikus állatkísérletekben a zoledronsav gátolja a csontreszorpciót anélkül, hogy az újraképződést, a mineralizációt vagy a csont mechanikai tulajdonságait károsan befolyásolná.

A csontreszorpciót erősen gátló hatása mellett a zoledronsav számos daganatellenes hatással is rendelkezik, amelyek hozzájárulnak a csontmetasztázisok kezelésében elért hatékonyságához.

Preklinikai vizsgálatokban az alábbi tulajdonságait mutatták ki:

- *In vivo*: Az osteoclast okozta csontreszorpció gátlása, ami megváltoztatva a csontvelő mikrokörnyezetét kedvezőtlenebbé teszi a daganatsejtek növekedését, antiangiogen hatás, fájdalomcsökkentő hatás.
- *In vitro*: Az osteoblast proliferáció gátlása, a tumorsejtekre gyakorolt direkt citosztatikus és pro-apoptotikus hatás, más daganatgátló szerekekkel való szinergista citosztatikus hatás, antiadhéziós/inváziós aktivitás.

Előrehaladott, csontot is involváló, rosszindulatú daganatos betegségekben szenvedő betegek csontrendszerét érintő eseményeinek megelőzésére végzett klinikai vizsgálati eredmények

Az első, randomizált, kettősvak, placebo-kontrollos vizsgálatban prostatacarcinomás betegekben a 4 mg zoledronsavat placebóval hasonlították össze, a csontrendszerét érintő események (Skeletal Related Events, SREs) prevencióját vizsgálva. A 4 mg zoledronsav a placebóval szemben szignifikánsan csökkentette a legalább egy, csontrendszerét érintő eseményt (SRE) elszenvedő betegek arányát, > 5 hónappal megnyújtotta az első SRE megjelenésének medián idejét, és csökkentette az egy betegre egy év alatt jutó események incidenciáját - a skeletális morbiditási rátát. A multiplex eseményanalízis a 4 mg zoledronsav csoportban 36%-os rizikócsökkenést mutatott az SRE bekövetkeztének tekintetében a placebóhoz viszonyítva. A 4 mg zoledronsav val kezelt betegek fájdalom növekedése kisebb mértékű volt a placebo csoportban beszámoltakhoz képest, a különbség a 3., 9., 21., és 24. hónapban szignifikánsá vált. Kevesebb 4 mg zoledronsav val kezelt beteg szenvedett patológiás törést is. A kezelés hatása kevésbé volt kifejezett a blastos laesiokat mutató betegekben. A hatásosságra vonatkozó eredményeket a 2. táblázat mutatja.

Egy második, szolid daganatokat (emlő- és prostatacarcinomát nem) felölelő vizsgálatban a 4 mg zoledronsav szignifikánsan csökkentette az SRE-t mutató betegek arányát, > 2 hónappal megnyújtotta az első SRE megjelenésének medián idejét, és csökkentette a skeletális morbiditási rátát. A multiplex eseményanalízis a 4 mg zoledronsav csoportban 30,7%-os rizikócsökkenést mutatott az SRE bekövetkeztének tekintetében a placebóhoz viszonyítva. A hatásosságra vonatkozó eredményeket a 3. táblázat mutatja.

2. táblázat: A hatásosság eredményei (hormonkezelésben részesülő prostatacarcinomás betegek)

	<u>SRE (+TIH)</u>		<u>Törések*</u>		<u>A csont irradiációs kezelése</u>	
	4 mg zoledronsav	Placebo	4 mg zoledronsav	Placebo	4 mg zoledronsav	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Az SRE-s betegek aránya (%)	38	49	17	25	26	33
p-érték	0,028		0,052		0,119	

	<u>SRE (+TIH)</u>		<u>Törések*</u>		<u>A csont irradiációs kezelése</u>	
	4 mg zoledro nsav	Placebo	4 mg zoledro nsav	Placebo	4 mg zoledro nsav	Placebo
Az SRE-ig eltelt medián idő (nap)	488	321	NÉ	NÉ	NÉ	640
p-érték	0,009		0,020		0,055	
Skeletális morbiditási ráta	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
p-érték	0,005		0,023		0,060	
A többszörös események kockázatának csökkenése** (%)	36	-	NA	NA	NA	NA
p-érték	0,002		NA		NA	

* Beleértve a csigolya- és nem-csigolyafraktúrákat.

** Az összes skeletális esemény (összmennyiség és az egyes eseményekig eltelt idő a vizsgálat alatt).

NÉ Nem érte el.

NA Nem alkalmazható.

3. táblázat: A hatásosság eredményei (szolid tumorok, emlő- és prosztatacarcinómát nem felölve)

	<u>SRE (+TIH)</u>		<u>Törések*</u>		<u>A csont irradiációs kezelése</u>	
	4 mg zoledro nsav	Placebo	4 mg zoledro nsav	Placebo	4 mg zoledro nsav	Placebo
N	257	250	257	250	257	250
Az SRE-s betegek aránya (%)	39	48	16	22	29	34
p-érték	0,039		0,064		0,173	
Az SRE-ig eltelt medián idő (nap)	236	155	NÉ	NÉ	424	307
p-érték	0,009		0,020		0,079	
Skeletális morbiditási ráta	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
p-érték	0,012		0,066		0,099	
A többszörös események kockázatának csökkenése** (%)	30,7	-	NA	NA	NA	NA
p-érték	0,003		NA		NA	

* Beleértve a csigolya- és nem-csigolyafraktúrákat.

** Az összes skeletális esemény (összmennyiség és az egyes eseményekig eltelt idő a vizsgálat alatt).

NÉ Nem érte el.

NA Nem alkalmazható.

Egy randomizált, kettős-vak Fázis III. vizsgálatban a 4 mg zoledronsav hatását minden 3-4 hétben adott 90 mg pamidronáttal vetették össze a legalább egy csontlaesios myeloma multiplexben vagy emlőcarcinómában szenvedő betegek esetében. Az eredmények azt mutatták, hogy a 4 mg zoledronsav éppoly hatásos volt az SRE prevenciójában, mint a 90 mg pamidronát. A multiplex eseményanalízis a pamidronáttal kezelttekkel összevetve szignifikáns rizikócsökkenést (16%) mutatott a 4 mg zoledronsavval kezelt betegek esetében. A hatásosságra vonatkozó eredményeket a 4. táblázat mutatja.

4. táblázat: A hatásosság eredményei (emlőcarcinómában és myeloma multiplexben szenvedő betegek)

	<u>SRE (+TIH)</u>		<u>Törések*</u>		<u>A csont irradiációs kezelése</u>	
	4 mg zoledron sav	pamidronát 90 mg	4 mg zoledron sav	pamidronát 90 mg	4 mg zoledron sav	pamidronát 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Az SRE-s betegek aránya (%)	48	52	37	39	19	24
p-érték	0,198		0,653		0,037	
Az SRE-ig eltelt medián idő (nap)	376	356	NÉ	714	NÉ	NÉ
p-érték	0,151		0,672		0,026	
Skeletális morbiditási ráta	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
p-érték	0,084		0,614		0,015	
A többszörös események kockázatának csökkenése** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA
p-érték	0,030		NA		NA	

* Beleértve a csigolya- és nem-csigolyafrakturákat.

** Az összes skeletális esemény (összmenyiség és az egyes eseményekig eltelt idő a vizsgálat alatt).

NÉ Nem érte el.

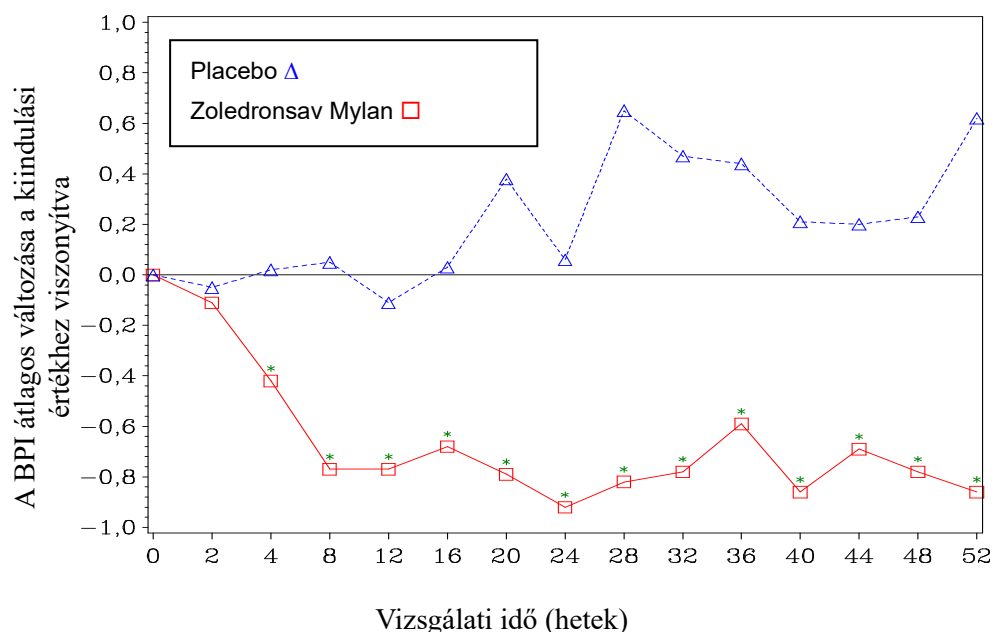
NA Nem alkalmazható.

A 4 mg zoledronsavat vizsgálták ezenkívül egy kettős-vak, randomizált, placebo-kontrollos vizsgálatban is, amelybe 228 olyan beteget vontak be, akiknek emlőcarcinóma következtében kialakult, bizonyított csontmetasztázisuk volt. A vizsgálatban a 4 mg zoledronsavnak a csontrendszeret érintő eseményekre (SRE) gyakorolt hatását vizsgálták. Az SRE arány: az SRE-k összes száma (kivéve a hypercalcaemiát, és a korábbi törésekre korrigálva) osztva a teljes kockázati időtartammal. A betegek egy éven keresztül négyhetente 4 mg zoledronsavat vagy placebót kaptak. A betegeket egyenlő arányban sorolták a zoledronsav-kezelést, illetve a placebót kapó csoportokba.

Az SRE arány (esemény/emberév) 0,628 volt a zoledronsav és 1,096 a placebo mellett. Azon betegek aránya, akiknél legalább egy SRE fellépett (hypercalcaemia kivételével) 29,8% volt a zoledronsav-kezelést kapó csoportban, szemben a placebo csoportban mért 49,6%-kal ($p=0,003$). Az első SRE kialakulásáig eltelt idő mediánértékét a zoledronsav-kezelést kapó csoportban a vizsgálat végéig nem érték el, és az jelentősen hosszabb volt, mint placebo mellett ($p=0,007$). A zoledronsav egy többszörös esemény elemzés alapján 41%-kal csökkentette az SRE-k kialakulásának kockázatát (kockázat arány=0,59, $p=0,019$) a placebohoz viszonyítva.

A zoledronsav-kezelést kapó csoportban a placebohoz viszonyítva (1. ábra) a fájdalom-pontszámok statisztikailag szignifikáns javulását (rövid fájdalom tesztel [BPI] mérve) a negyedik héten és a vizsgálat során minden további időpontban tapasztalták. A fájdalom-pontszám a zoledronsav esetében következetesen a kiindulási érték alatt volt, és a fájdalomcsökkenést az analgetikus-pontszám csökkenése kísérte.

1. ábra: A BPI pontszám átlagos változása a kiindulási értékhez viszonyítva. A statisztikailag szignifikáns különbségek jelölve vannak (* $p < 0,05$) a két kezelés (4 mg zoledronsav vs. placebo) összehasonlításának céljából.



CZOL446EUS122/SWOG vizsgálat

Ebben a megfigyeléses vizsgálatban az volt az elsődleges cél, hogy megbecsüljék az állkapocs osteonecrosisának (ONJ) 3 év utáni összesített incidenciáját zoledronsavat kapó, csontáttétos daganatos betegeknél. Az osteoclastgátló terápiát, egyéb daganatellenes terápiát és a fogászati ellátást a klinikai javallatnak megfelelően végezték, hogy a lehető legjobban szimulálják az intézeti és közegészségügyi ellátást. Kiinduláskor fogászati kivizsgálást javasoltak, ám az nem volt kötelező.

A 3491 értékelhető beteg közül 87 esetben igazolták az ONJ diagnózist. Összességében az igazolt ONJ becsült, kumulatív incidenciája 3 év után 2,8% volt (95%-os CI: 2,3–3,5%). Az arány 0,8% volt az 1. évben, és 2,0% volt a 2. évben. A 3 év utáni, igazolt ONJ a myelómában szenvedő betegeknél volt a leggyakoribb (4,3%) és az emlőrákban szenvedő betegeknél volt a legritkább (2,4%). Az igazolt ONJ esetei statisztikailag szignifikánsan gyakoribbak voltak myeloma multiplexben szenvedő betegeknél ($p=0,03$), mint az összes többi daganatbetegségben együttesen.

Klinikai vizsgálati eredmények a tumor indukálta hypercalcaemia kezelésében

Tumor indukálta hypercalcaemiában (TIH-ben) végzett klinikai vizsgálatok igazolták, hogy a zoledronsav csökkenti a szérumszintet és a vizelettel történő kalciumürítést. A Fázis I. dóziskereső vizsgálatban enyhe-középsúlyos TIH-ben szenvedő betegeknél a hatásos adag az 1,2-2,5 mg-os dózistartományban volt.

TIH-es betegeknél, hatásmeghatározás érdekében a 4 mg zoledronsavat 90 mg pamidronáttal hasonlították össze, egy előre meghatározott analízist alkalmazva, két multicentrikus alapvizsgálat (pivotál vizsgálat) eredményeinek összevetésével. A korrigált szérumszint gyorsabban normalizálódott a 4. napon 8 mg zoledronsav, ill. a 7. napon 4 mg és 8 mg zoledronsav alkalmazása esetén. Az alábbi válaszarányokat figyelték meg:

5. táblázat: A komplett választadók arányai a kombinált TIH vizsgálatokban

	4. nap	7. nap	10. nap
4 mg zoledronsav (N=86)	45,3% (p=0,104)	82,6% (p=0,005)*	88,4% (p=0,002)*
8 mg zoledronsav (N=90)	55,6% (p=0,021)*	83,3% (p=0,010)*	86,7% (p=0,015)*
Pamidronát 90 mg (N=99)	33,3%	63,6%	69,7%
*p-értékek a pamidronáttal összehasonlítva.			

A normocalcaemia kialakulásáig a medián idő 4 nap volt. A relapszus kialakulásáig a medián idő (ismételt emelkedése az albuminra korrigált szérumszintnek $\geq 2,9$ mmol/l) 30-40 nap volt a zoledronsavval kezelt csoportban, szemben a 90 mg-os pamidronát csoport 17 napjával (p-érték: 0,001 a 4 mg és 0,007 a 8 mg zoledronsav alkalmazása esetén). A két zoledronsav dózis hatása között nem volt statisztikailag szignifikáns különbség.

Klinikai vizsgálatokban 69, relapszusos vagy az előző kezelésre (4 mg, ill. 8 mg zoledronsav vagy 90 mg pamidronát) refrakter beteg ismételt, 8 mg-os zoledronsav-kezelést kapott. Ezekben a betegekben a megfigyelt válaszarány 52% körül volt. Mivel ezen betegek ismételt kezelése eleve 8 mg-os adaggal történt, nincs adat a 4 mg zoledronsavval történő összehasonlításra vonatkozóan.

A tumor indukálta hypercalcaemiában (TIH-ben) szenvedő betegek klinikai vizsgálati eredményei szerint az átfogó biztonságossági profil mindhárom kezelési csoportban (zoledronsav 4 mg, ill. 8 mg és pamidronát 90 mg) hasonló volt a jelleg és a súlyosság tekintetében.

Gyermekek

A súlyos osteogenesis imperfectában szenvedő 1 – 17 éves gyermekek kezelése során kapott klinikai vizsgálati eredmények

Az intravénás zoledronsav súlyos osteogenesis imperfectában (I-es, III-as és IV-es típus) gyermekgyógyászati betegek (1 – 17 éves) esetén mutatott hatását intravénás pamidronáthoz hasonlították egy nemzetközi, multicentrikus, randomizált, nyílt vizsgálatban, terápiás csoportonként sorrendben 74 és 76 betegnél. A vizsgálat kezelési periódusa 12 hónap volt, amit egy 4 – 9 hetes szűrési periódus előzött meg, melynek során legalább 2 hétig D-vitamin és elemi kalcium pótlást kaptak. A klinikai program során az 1 – < 3 éves betegek háromhavonta 0,025 mg/kg zoledronsavat kaptak (legfeljebb 0,35 mg-os egyszeri maximális dózisban) és a 3 – 17 éves betegek háromhavonta 0,05 mg/kg zoledronsavat kaptak (legfeljebb 0,83 mg-os egyszeri maximális dózisban). Kiterjesztéses vizsgálatot végeztek annak érdekében, hogy megállapítsák az évente egyszer vagy kétszer adagolt zoledronsav hosszú távú felhasználásának biztonságosságát mind általános szempontból, mind a veseműködésre gyakorolt hatás szempontjából. A 12 hónapig tartó kiterjesztéses időszakban olyan gyermekeket kezeltek, akik az alapvizsgálatban már részesültek egy éven keresztül zoledronsav vagy pamidronát kezelésben.

A vizsgálat elsődleges végpontjául a lumbális gerinc csontdenzitásának (bone mineral density, BMD) százalékos eltérése szolgált a kezelés előtti alapértékhez viszonyítva a 12 hónapig tartó kezelést követően. Bár a BMD-re gyakorolt becsült hatások hasonlóak voltak, a vizsgálat felépítése nem volt elég erőteljes annak megállapítására, hogy a zoledronsav hatásossága nem gyengébb. Főként a törés gyakoriságában és a fájdalomban mutatott hatásosságra vonatkozólag nem mutatkozott kellő bizonyíték. Súlyos osteogenesis imperfectában szenvedő, zoledronsavval kezelt betegekben az alsó végtag hosszú csontjainak törését az esetek 24- (combcsont), illetve 14%-ában (sípcsont) jelentették, a pamidronáttal kezeltéknél jelentett 12- és 5%-kal szemben, függetlenül a betegség típusától és az ok-okozati viszonytól, azonban az átlagos csonttörés gyakoriság a zoledronsavval, illetve a pamidronáttal kezelt betegek esetében hasonló volt: 43% (32/74) vs 41% (31/76). A törési kockázat értékelését megnehezíti az a tény, hogy a súlyos osteogenesis imperfectában szenvedő betegekben már a kórfolyamat következtében is gyakori a törések előfordulása.

Az ebben a populációban tapasztalt mellékhatások típusai hasonlóak voltak azokhoz a reakciókhoz, melyeket korábban a csontrendszeret érintő előrehaladott rosszindulatú daganatos megbetegedésben

szenvető felnőttek esetén már megfigyeltek (lásd 4.8. pont). Az előfordulási gyakoriság szerint csoportosított mellékhatásokat a 6. táblázat szemlélteti. A következő egyezményes besorolás a használatos: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

6. táblázat: Súlyos osteogenesis imperfectában szenvedő gyermekgyógyászati betegekben megfigyelt mellékhatások¹

<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Gyakori:	Fejfájás
<i>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</i>	
Gyakori:	Tachycardia
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</i>	
Gyakori:	Nasopharyngitis
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Nagyon gyakori:	Hányás, hányinger
Gyakori:	Hasi fájdalom
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</i>	
Gyakori:	Végtagfájdalom, ízületi fájdalom, csont- és izomfájdalom
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>	
Nagyon gyakori:	Láz, kimerültség
Gyakori:	Akut fázis reakció, fájdalom
<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</i>	
Nagyon gyakori:	Hypocalcaemia
Gyakori:	Hypophosphataemia

¹ Az 5%-nál kisebb gyakorisággal előforduló nemkívánatos hatások orvosi értékelése azt mutatja, hogy ezek az esetek konzisztensek a zoledronsav általános biztonságossági profiljával (lásd 4.8 pont).

A súlyos osteogenesis imperfectában szenvedő gyermekgyógyászati betegek esetén a zoledronsav kezelés fokozottabb kockázatot jelent az akut fázis reakció, a hypocalcaemia és az ismeretlen eredetű tachycardia kialakulására, mint a pamidronát kezelés, de ez a különbség ismételt infúziót követően csökkent.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a zoledronsav tartalmú referenciakészítmény vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől tumor indukálta hypercalcaemia kezelésében és előrehaladott, csont- is kiterjedő, rosszindulatú daganatos betegségekben szenvedő betegek csontrendszeret érintő eseményeinek megelőzésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az alábbi farmakokinetikai adatokat (melyeket nem találtak dóziszfüggőnek) 64 csontmetasztázisban szenvedő beteg 2, 4, 8 és 16 mg zoledronsav egyszeri és többszöri, 5 és 15 perces infúziós kezelése szolgáltatta.

A zoledronsav infúzió megkezdését követően a zoledronsav plazmakoncentrációja gyorsan emelkedett és elérte a csúcskoncentrációt az infúzió alkalmazásának befejeztével, ezt gyors csökkenés követte a csúcskoncentráció $< 10\%$ -ára (4 óra múlva), majd $< 1\%$ -ára (24 óra múlva), majd a zoledronsav második, 28. napi infúzióját megelőzően a csúcskoncentráció $0,1\%$ -át nem meghaladó igen kis koncentrációjú, hosszú időszak következett.

Az intravenásan beadott zoledronsav három fázisban eliminálódik: a szisztémás keringésből gyors bifázisos jelleggel tűnik el, a féleletidő $t_{1/2\alpha}$ 0,24 és $t_{1/2\beta}$ 1,87 óra, melyet hosszú eliminációs fázis követ, ahol a terminális féleletidő, $t_{1/2\gamma}$ pedig 146 óra. A zoledronsav a plazmában nem akkumulálódik a

28 naponta adott ismételt adagok után sem. A zoledronsav nem metabolizálódik, változatlanul ürül ki a vesén keresztül. Az első 24 órában a bevitt adag $39 \pm 16\%$ -a ürül ki a vizelettel, míg a többi elsősorban a csontszövethez kötődik. A csontszövetből nagyon lassan szabadul fel és kerül a szisztémás keringésbe, majd a vesén keresztül ürül ki. A teljes test clearance $5,04 \pm 2,5$ l/óra, függetlenül az alkalmazott adagtól, nemtől, kortól, rassztól és testtömegtől. Az infúziós idő 5-ről 15 percre történő növelése a zoledronsav koncentráció 30%-os csökkenését okozta az infúzió végére, de a plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület (AUC) értékre nem volt hatása.

Miként más biszfoszfónát esetén, a zoledronsav farmakokinetikai paraméterei is erős egyéni variációt mutattak.

A zoledronsavra vonatkozóan nincs farmakokinetikai adat a hypercalcaemiás, vagy májelégtelenségben szenvedő betegek esetében. A zoledronsav *in vitro* nem gátolja a humán P450 enzimeket, nem mutat biotranszformációt, és állatkísérletekben az alkalmazott adagok kevesebb mint 3%-a volt kimutatható a székletben, arra utalva, hogy a májfunkciónak nincs lényeges szerepe a zoledronsav farmakokinetikájában.

A zoledronsav vese clearance-e korrelációt mutatott a kreatinin-clearance-szel, a vese clearance a kreatinin-clearance értékének $75 \pm 33\%$ -a; 64 daganatos betegben vizsgálva ez átlagosan 84 ± 29 ml/percnek (szélső értékek: 22 – 143 ml/perc) felelt meg. Populációs vizsgálatok szerint a 20 ml/perc (súlyos vesekárosodás) vagy 50 ml/perc (mérsékelt fokú vesekárosodás) kreatinin-clearance-ű betegeket a 84 ml/perc kreatinin-clearance értékűekkel összehasonlítva, a megfelelő zoledronsav clearance értékek 37%, ill. 72%-on várhatók. Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegekre (< 30 ml/perc kreatinin-clearance) vonatkozóan csak korlátozott számú farmakokinetikai adat áll rendelkezésünkre.

Egy *in vitro* vizsgálatban a zoledronsav alacsony affinitást mutatott a humán vér alakos elemeihez, a 30 ng/ml-től 5000 ng/ml-ig terjedő koncentrációkban 0,59-es átlagos vér/plazma koncentrációs aránnyal. A plazmafehérje-kötődés alacsony, a nem kötött frakció a 2 ng/ml zoledronsav mellett mért 60%-tól 2000 ng/ml zoledronsav mellett mért 77%-ig terjed.

Speciális betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

A súlyos osteogenesis imperfectában szenvedő gyermekek esetén szerzett korlátozott farmakokinetikai adat arra utal, hogy a zoledronsav farmakokinetikája a 3-17 éves gyermekeknél - hasonló mg/kg dózis mellett - a felnőttekéhez hasonló. Úgy tűnik, hogy az életkor, a testtömeg, a nem és a kreatinin-clearance nincs hatással a zoledronsav szisztémás expozíciójára.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Akut toxicitás

A legmagasabb nem-letális egyszeri intravénás adag 10 mg/ttkg volt egérben és 0,6 mg/ttkg patkányban.

Szubkrónikus és krónikus toxicitás

A patkányok a szubkután és a kutyák az intravénásan alkalmazott 4 hetes zoledronsav kezelést jól tolerálták 0,02 mg/ttkg napi adagig. Patkányok a 0,001 mg/ttkg/nap szubkután, ill. a kutyák a 2-3 naponta egyszer adott 0,005 mg/ttkg intravénás adagokat 52 héten át alkalmazva szintén jól tolerálták.

Ismételt adagolás vizsgálatokban, a leggyakoribb eltérés – csaknem valamennyi dózis alkalmazásakor – a primer spongiosa állomány megnövekedése volt a növekedésben lévő állatok hosszú csöves csontjainak metaphysisében, ami az anyag farmakológiai (antireszorptív) hatásával hozható kapcsolatba.

Állatkísérletekben a krónikus, ismételt parenterális adagolás esetén a vesére vonatkozó biztonsági sáv keskeny volt, de az egyszeri (1,6 mg/ttkg) dózis és az egy hónapon át tartó ismételt (0,06 – 0,6 mg/ttkg/nap) adagolású vizsgálatokban a kumulatív mellékhatásmentes szintek ("no adverse event level" NOAEL) nem utaltak vesére kifejtett hatásra abban a mennyiségben, amely megfelelt vagy meghaladta a maximálisan javasolt humán terápiás adagot. A zoledronsav hosszabbtávú, ismételt alkalmazása a maximálisan javasolt humán terápiás adagban toxikus hatásokat eredményezett más szervekben, beleértve a gyomor-bélrendszert, a májat, lépét és a tüdőt, valamint az intravénás injekció beadásának helyét.

Reprodukciós toxicitás

Patkányokban a $\geq 0,2$ mg/ttkg szubkután zoledronsav adag teratogén volt. Bár nyulakban sem teratogenitást, sem foetotoxicitást nem észleltek, de maternalis toxicitást igen. Patkányokban a legkisebb vizsgált adag mellett (0,01 mg/ttkg) dystociát észleltek. Emberben a potenciális veszély nem ismert.

Mutagenitás és karcinogenitás

A zoledronsav a mutagenitás tesztekben nem bizonyult mutagénnek, és a karcinogenitás tesztekben sem mutatta annak jelét, hogy bármilyen karcinogén hatással bírna.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-citrát
Nátrium-hidroxid
Sósav
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Az esetleges inkompatibilitások elkerülése végett a Zoledronsav Mylan koncentrátum 9 mg/ml-es (0,9%-) injekcióhoz való nátrium-klorid vagy 5%-os (m/v) glükóz oldattal hígítandó.

Ez a gyógyszer nem keverhető kalciummal vagy más, két vegyértékű kationt tartalmazó infúziós oldattal, például Ringer-laktát oldattal, és egyedüli intravénás oldatként, elkülönített infúziós szereléken át kell beadni.

9 mg/ml-es (0,9%) injekcióhoz való nátrium-klorid oldattal vagy 5%-os (m/v) glükóz oldattal előre töltött poliolefin infúziós tasakokkal végzett vizsgálatok a Zoledronsav Mylan-nal nem mutattak inkompatibilitást.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

Hígítást követően: 100 ml 9 mg/ml-es (0,9%) injekcióhoz való nátrium-klorid oldattal vagy 100 ml 5%-os (m/v) glükóz oldattal (minimális koncentráció 3mg/100 ml, maximális koncentráció 4 mg/100 ml) végzett hígítást követően az oldat kémiai és fizikai stabilitását 48 órán keresztül őrzi meg 2°C – 8°C-on és 25°C-on.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, a felhasználás közbeni tárolás idejéért és a felhasználás előtti tárolás körülményeiért a felhasználó a felelős. Ez nem lehet hosszabb, mint 24 óra, 2°C – 8°C között tárolva kivéve akkor, ha a

felhígítás ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között történt. A hűtőszekrényben tárolt oldatot az alkalmazás előtt hagyni kell szobahőmérsékletűre melegedni.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

15 ml-es szintelen I. típusú injekciós üveg, brómbutil gumidugóval és lepattintható műanyag betétrel ellátott alumínium kupakkal lezárva.

Minden injekciós üveg 5 ml koncentrátumot tartalmaz.

Kiszerelés: 1, 4 vagy 10 injekciós üveg, vagy 4 injekciós üvegből álló gyűjtőcsomagolás (4 db 1x-es karton).

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az alkalmazás előtt az injekciós üvegben lévő 5,0 ml koncentrátumot vagy a koncentrátumból felszívott szükséges mennyiséget tovább kell hígítani 100 ml kalciummentes infúziós oldattal (9 mg/ml (0,9%-os) injekcióhoz való nátrium-klorid vagy 5%-os (m/v) glükóz) oldat).

A Zoledronsav Mylan kezelésével kapcsolatos további információk, köztük a csökkentett adagok elkészítésére vonatkozó útmutatás a 4.2 pontban található.

Az infúzió elkészítése során aszeptikus módszereket kell követni. Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

Kizárólag tiszta, részecskéktől és elszíneződéstől mentes oldatot szabad alkalmazni.

Az egészségügyi szakembereknek nem tanácsos a fel nem használt Zoledronsav Mylan-t a szennyvízelvezető rendszeren keresztül megsemmisíteni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Írország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/786/001-004

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2012. augusztus 23.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2017. május 24.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS
GYÁRTÓK**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT
KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS
KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

HIKMA FARMACÊUTICA (PORTUGAL) S.A.
Estrada do Rio da Mó, n°8
8-A e 8-B, Fervença
Terrugem SNT, 2705-906
Portugália

VIATRIS SANTE
1 Rue de Turin,
69007 Lyon
Franciaország

STERISCIENCE Sp. z o.o.
ul. Daniszewska 10
03-230 Warszawa
Lengyelország

FALORNI S.r.l
Via dei Frilli 25
50019 Sesto Fiorentino (FI)
Olaszország

KYMOS S.L.
Ronda de Can Fatjó, 7B
Parc Tecnologic Del Vallès
Cerdanyola Del Vallès
08290 Barcelona
Spanyolország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy a betegeknek szóló emlékeztető kártya az állkapocs osteonecrosisról bevezetésre kerül.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

1 INJEKCIÓS ÜVEGET TARTALMAZÓ DOBOZ
4 INJEKCIÓS ÜVEGET TARTALMAZÓ DOBOZ
10 INJEKCIÓS ÜVEGET TARTALMAZÓ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zoledronsav Mylan 4 mg/5 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
zoledronsav

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

4 mg zoledronsavat tartalmaz injekciós üvegenként, zoledronsav-monohidrát formájában.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Továbbá: nátrium-citrát, nátrium-hidroxid, sósav és injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

1 x 5 ml injekciós üveg
4 x 5 ml injekciós üveg
10 x 5 ml injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag egyszeri alkalmazásra
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Hígítást követően intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/786/001	1 db injekciós üveg
EU/1/12/786/002	4 db injekciós üveg
EU/1/12/786/003	10 db injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK (A „BLUE BOX” FELTÜNTETÉSE NÉLKÜL)

INJEKCIÓS ÜVEGET TARTALMAZÓ DOBOZ, 4 INJEKCIÓS ÜVEGET TARTALMAZÓ GYŰJTŐCSOMAGOLÁS RÉSZEKÉNT

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zoledronsav Mylan 4 mg/5 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
zoledronsav

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

4 mg zoledronsavat tartalmaz injekciós üvegenként, zoledronsav-monohidrát formájában.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Továbbá: nátrium-citrát, nátrium-hidroxid, sósav és injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

1 x 5 ml injekciós üveg. Gyűjtőcsomagolás része, külön nem értékesíthető.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag egyszeri alkalmazásra
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Hígítást követően intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/786/004 4 injekciós üvegből álló gyűjtőcsomagolás (4 db 1x-es csomag)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK (A „BLUE BOX” FELTÜNTETÉSÉVEL)

A 4 INJEKCIÓS ÜVEGET TARTALMAZÓ, ÁTLÁTSZÓ FÓLIÁBA CSOMAGOLT GYŰJTŐCSOMAGOLÁS (4 DB 1X-ES CSOMAG) CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zoledronsav Mylan 4 mg/5 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
zoledronsav

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

4 mg zoledronsavat tartalmaz injekciós üvegenként, zoledronsav-monohidrát formájában.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Továbbá: nátrium-citrát, nátrium-hidroxid, sósav és injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

Gyűjtőcsomagolás (4 db 1x-es csomag) 4 x 5 ml injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag egyszeri alkalmazásra
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Hígítást követően intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/786/004 4 injekciós üvegből álló gyűjtőcsomagolás (4 db 1x-es csomag)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Zoledronsav Mylan 4 mg/5 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

zoledronsav

Hígítást követően intravénás alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZASSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALOK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Zoledronsav Mylan 4 mg/5 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz Zoledronsav

Mielőtt beadják Önnek ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Zoledronsav Mylan és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Zoledronsav Mylan beadása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Zoledronsav Mylan-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Zoledronsav Mylan-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Zoledronsav Mylan és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Zoledronsav Mylan-ban lévő hatóanyag a zoledronsav, ami a biszfoszfonátoknak nevezett hatóanyagok csoportjába tartozik. A zoledronsav úgy hat, hogy a csonthoz kötődik, és lassítja a csontban bekövetkező változás sebességét. Az alábbi esetekben alkalmazzák:

- **a csontszövődények**, például a törések megelőzésére csontátépítés (a rákos daganat áttérjedése a kiindulási helyről a csontra) felnőtteknél,
- a vér **kalciumszintjének csökkentésére** olyan felnőtt betegeknél, akiknek ez a daganat jelenléte miatt túlzottan magas. A daganatok oly módon tudják felgyorsítani a csontokban bekövetkező normális változásokat, hogy a kalcium csontokból történő felszabadulása növekszik. Ez az állapot daganat kiváltotta hiperkalcémia (TIH) néven ismert.

2. Tudnivalók a Zoledronsav Mylan beadása előtt

Gondosan kövesse az orvosától kapott valamennyi utasítást.

Kezelőorvosa, mielőtt elkezdene a Zoledronsav Mylan-kezelést, vérvizsgálatokat fog végezni, és rendszeres időközönként ellenőrizni fogja, hogy hogyan reagál a kezelésre.

Nem kaphat Zoledronsav Mylan-t:

- szoptatás ideje alatt,
- ha allergiás a zoledronsavra, egyéb biszfoszfonátra (ebbe a hatóanyagcsoportba tartozik a zoledronsav is) vagy a a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Zoledronsav Mylan alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával

- ha **veseproblémái** vannak vagy voltak.
- ha **fájdalom, duzzanat vagy zsibbadás** van vagy volt az állkapcsában, vagy „nehéznek érzi” az állát, vagy mozog egy foga. Kezelőorvosa javasolhatja, hogy a Zoledronsav Mylan-kezelés elkezdése előtt essen át fogászati vizsgálaton.

- ha **fogászati kezelés** alatt áll, vagy szájsebészeti beavatkozáson esik át, szóljon fogorvosának, hogy Zoledronsav Mylan-kezelést kap, valamint tájékoztassa kezelőorvosát a fogászati kezelésről.

Amíg Zoledronsav Mylan-nal kezelik, megfelelő szájápolásról kell gondoskodnia (beleértve a rendszeres fogmosást), és rutinszerű fogászati ellenőrzéseken kell résztvennie.

Azonnal forduljon kezelőorvosához és fogorvosához, ha bármilyen problémát észlel a szájüregében vagy a fogaival, mint például a laza fogak, fájdalom vagy duzzanat, nem gyógyuló fekélyek vagy váladékozás, mivel ezek egy, az állkapocs oszteonecrosisának nevezett állapot tünetei lehetnek.

Azoknál a betegeknél, akik kemoterapiás és/vagy sugárkezelésben részesülnek, akik szteroidokat kapnak, akik fogászati beavatkozáson esnek át, akik nem részesülnek rendszeres fogászati ellátásban, akiknek ínybetegségük van, akik dohányoznak vagy akik korábban biszfoszfónát-kezelést kaptak (csontbetegségek megelőzésére vagy kezelésére használják), nagyobb az állkapocs oszteonecrosis kialakulásának veszélye.

Zoledronsavval kezelt betegek esetében a vér kalciumszintjének csökkenéséről (hipokalcémia) számoltak be, mely néha izomgörcsökhöz, bőrszárazsághoz, égő érzéshez vezet. A súlyos hipokalcémiából adódó szabálytalan szívverést (szívritmuszavar), görcsrohamokat, görcsöket és izomrángást (tetánia) jelentettek. Egyes esetekben a hipokalcémia életveszélyes lehet. Ha ezek közül bármelyik igaz Önre, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát. Amennyiben már meglévő hipokalcémiája van, azt a zoledronsav-kezelés megkezdése előtt rendezni kell. Megfelelő kalcium- és D-vitamin pótlásban fog részesülni.

65 éves és idősebb betegek

A Zoledronsav Mylan adható 65 éves és idősebb betegeknek. Nincs adat arra vonatkozóan, hogy bármilyen különleges elővigyázatosságra lenne szükség.

Gyermekek és serdülők

A Zoledronsav Mylan alkalmazása 18 éves kor alatti serdülőknél és gyermekeknél nem javasolt.

Egyéb gyógyszerek és a Zoledronsav Mylan

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Különösen fontos, hogy mondja el kezelőorvosának, ha még az alábbi gyógyszereket is szedi:

- aminoglikozid (súlyos fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszer), kalcitonin (a menopauzát követő csonttritkulás és a magas kalciumszint kezelésére szolgáló gyógyszer), kacsdiuretikumok (magasvérnyomás vagy ödéma kezelésére szolgáló vízhajtó) vagy más kalciumszint-csökkentő gyógyszerek, mivel a biszfoszfónatokkal történő egyidejű alkalmazása a vér kalciumszintjének túlzott csökkenését okozhatja.
- talidomid (egy olyan gyógyszer, amit egy bizonyos, a csontot is érintő vérrák kezelésére alkalmaznak) vagy bármilyen más gyógyszer, ami károsíthatja a veséit.
- Egyéb gyógyszerek, amelyek szintén zoledronsavat tartalmaznak, és amelyek a csonttritkulás és egyéb, nem daganatos eredetű csontbetegségek kezelésére alkalmaznak vagy bármilyen más biszfoszfónát, mivel ezeknek a gyógyszereknek a Zoledronsav Mylan-nal történő egyidejű alkalmazásakor jelentkező, kombinált hatás nem ismert.
- Anti-angiogén gyógyszerek (rákkezelésben alkalmazzák), mivel ezen gyógyszerek zoledronsavval történő együttes adásakor az állkapocs oszteonecrosisának (ONJ) megnövekedett kockázatáról számoltak be.

Terhesség és szoptatás

A Zoledronsav Mylan nem alkalmazható terhesség ideje alatt. Közölje orvosával, ha terhes, vagy feltételezi, hogy terhes.

A Zoledronsav Mylan nem alkalmazható szoptatás ideje alatt.

Ha Ön terhes vagy szoptat: mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nagyon ritka esetekben azonban a zoledronsav alkalmazása mellett álmosság és fáradtság lépett fel. Ezért gépjárművezetéskor, gépek kezelésekor, illetve teljes figyelmet igényő tevékenységek végzése során óvatosnak kell lennie.

A Zoledronsav Mylan nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer injekciós üvegenként kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz, azaz lényegében „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni a Zoledronsav Mylan-t?

- A Zoledronsav Mylan-t csak a biszfoszfonátok intravénás, azaz egy gyűjtőéren keresztül történő beadására felkészített egészségügyi szakemberek adhatják be.
- Kezelőorvosa azt fogja ajánlani, hogy a kiszáradás elkerülése érdekében minden kezelés előtt igyon elegendő mennyiségű vizet.
- Gondosan kövesse kezelőorvosának, a gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek valamennyi egyéb utasítását.

Mennyi Zoledronsav Mylan-t fognak beadni Önnek?

- Egyszerre általában 4 milligramm zoledronsavat adnak be.
- Amennyiben vesebetegségben szenved, orvosa a vesekárosodás mértékétől függően kisebb adagot ad majd be Önnek.

Milyen gyakran adják be a Zoledronsav Mylan-t?

- Ha Önt a csontáttétek csontrendszeri szövődményeinek megelőzése érdekében kezelik, akkor egy Zoledronsav Mylan infúziót fognak minden harmadik vagy negyedik héten adni Önnek.
- Ha Önt a vérben lévő kalcium mennyiségének csökkentése érdekében kezelik, akkor rendszerint csak egy Zoledronsav Mylan infúziót fognak adni Önnek.

Hogyan adják be a Zoledronsav Mylan-t?

- A Zoledronsav Mylan-t vénába csepegtetve adják (infúzió), aminek legalább 15 percig kell tartania, és intravénás oldatként önmagában, elkülönített infúziós szereléken át kell beadni.

Azoknak a betegeknek, akiknek kalciumszintje nem túl magas, minden napra kalcium és D-vitamin pótlást is rendelnek.

Ha az előírtnál több Zoledronsav Mylan-t kapott

Ha a javasoltnál nagyobb adagot kapott, kezelőorvosának gondosan ellenőriznie kell Önt. Erre azért van szükség, mert szérumelektrolit-eltérés (pl. a kalcium, a foszfor és a magnézium kóros szintje) és/vagy a veseműködés megváltozása alakulhat ki, beleértve a veseműködés súlyos károsodását is. Ha az Ön kalciumszintje túl alacsonyra esik, akkor lehet, hogy kalciumpótló infúziót kell kapnia.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A leggyakoribbak rendszerint enyhék és valószínűleg rövid idő múlva megszűnnek.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát az alábbi, súlyos mellékhatásokról:

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- A veseműködés súlyos károsodása (amit rendszerint kezelőorvosa bizonyos speciális vizeletvizsgálatokkal fog meghatározni).
- Alacsony kalciumszint a vérben.

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- A szájüregben, a fogakban és/vagy az állkapocsban jelentkező fájdalom, duzzanat vagy nem gyógyuló fekélyek a szájüregen belül vagy az állkapocson, váladékozás, az állkapocsban kialakuló zsinbadás vagy elnehezülés érzés vagy egy fog meglazulása. Ezek az állkapocsban kialakuló csontkárosodás (csontelhalás) tünetei lehetnek. Azonnal mondja el kezelőorvosának és fogorvosának, ha a Zoledronsav Mylan-kezelés során, vagy a kezelés befejezése után ilyen tüneteket észlel.
- A változó kor után kialakuló csonttritkulásra zoledronsavat kapó betegeknél szívritmuszavart (pitvarfibrillációt) észleltek. Jelenleg nem tisztázott, hogy a zoledronsav okozza-e ezt a szívritmuszavart, de ha ilyen tüneteket tapasztal, miután megkapta a zoledronsavat, tájékoztatnia kell kezelőorvosát.
- Súlyos allergiás reakció: légyszomj, elsősorban az arc és a garat feldagadása.

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Az alacsony kalciumértékek következtében: szabálytalan szívverés (szívritmuszavar; az alacsony kalciumszint következménye).
- Egy Fanconi-szindrómának nevezett veseműködési zavar (rendszerint kezelőorvosa azonosítja bizonyos vizeletvizsgálatokkal).

Nagyon ritka (10 000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Az alacsony kalciumértékek következményeként: görcsrohamok, görcsök és tetánia (a hipokalcémia következményeként).
- Beszéljen kezelőorvosával, ha fáj a füle, váladékozik a füle és/vagy fülfertőzése van. Ezek a fülben kialakuló csontkárosodás tünetei lehetnek.
- Nagyon ritkán az állkapocson kívül már csontokban, főként a csípőben és a combcsontban is előfordulhat csontelhalás. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha zoledronsav-kezelés során, vagy a kezelés abbahagyása után olyan tüneteket észlel, mint fájdalom vagy ízületi merevség megjelenése, vagy súlyosbodása.

Nem ismert: a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg

- Vesegyulladás (tubulointersticiális nefritisz): a jelek és tünetek magukba foglalhatják a vizelet csökkent mennyiségét, a vizeletben megjelenő vért, a hányingert, a rossz általános közérzetet.

Tájékoztassa kezelőorvosát amilyen gyorsan csak lehet, ha az alábbi mellékhatások valamelyike jelentkezik:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- Alacsony foszfátszint a vérben.

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Fejfájás és influenzaszerű tünetek, mint láz, fáradtság, gyengeség, álmoság, hidegrázás és csont-, ízületi- vagy izomfájdalom. A legtöbb esetben különösebb kezelés nem szükséges, és a tünetek rövid idő (néhány óra vagy nap) után megszűnnek.
- Emésztőrendszeri reakciók, pl. émelygés és hányás, valamint étvágytalanság.
- Kötőhártyagyulladás.
- Alacsony vörösvértestszám (vérszegénység).

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Túlérzékenységi reakciók.
- Alacsony vérnyomás.
- Mellkasi fájdalom.
- Az infúzió beadási helyén jelentkező bőrreakciók (bőrpír és duzzanat), bőrkütiés, bőrvizketés.
- Magas vérnyomás, nehézlégzés, szédülés, szorongás, alvászavarok, ízérzés zavarok, remegés, a kezek vagy a lábak bizsergése vagy zsibbadása, hasmenés, székrekedés, hasi fájdalom, szájszárazság.
- A fehérvérsejtek és a vérlemezkék alacsony száma.
- Alacsony magnézium- és káliumszint a vérben. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja ezt, és megtesz minden szükséges intézkedést.
- Testtömeg-növekedés.
- Fokozott izzadás.
- Álmoság.
- Homályos látás, a szem könnyezése, a szem fényérzékenysége.
- Hirtelen kialakuló hidegségérzés, ájulással, erőtlenséggel vagy összeeséssel.
- Nehézlégzés sípoló légzéssel vagy köhögéssel.
- Csalánkiütés.

Ritka (1 000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Lassú szívverés.
- Zavartság.
- Ritkán a combcsont szokatlan törése alakulhat ki, különösen olyan betegeknél, akiket hosszú ideig kezelnek csonttritkulás miatt. Keresse fel kezelőorvosát, ha fájdalmat, gyengeséget vagy kellemetlen érzést észlel a combjában, csípő- vagy lágyéktájon, mivel ez a combcsont esetleges törésének korai jele lehet.
- Intersticiális tüdőbetegség (a tüdő léghólyagocskái körüli szövet gyulladása).
- Influenza szerű tünetek, ízületi gyulladással és ízületi duzzanattal
- A szem fájdalmas kivörösödése és/vagy feldagadása.

Nagyon ritka (10 000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Az alacsony vérnyomás miatt bekövetkező ájulás.
- Erős csont-, ízületi- és/vagy izomfájdalom, ami esetenként cselekvőképtelenséget okoz.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Zoledronsav Mylan-t tárolni?

Kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember ismeri, hogyan kell a Zoledronsav Mylan-t szakszerűen tárolni.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**Mit tartalmaz a Zoledronsav Mylan 4 mg/5 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz?**

- A Zoledronsav Mylan hatóanyaga a zoledronsav. 4 mg zoledronsav (monohidrát formájában) injekciós üvegenként.
- Egyéb összetevők nátrium-citrát, nátrium-hidroxid, sósav, injekcióhoz való víz.

Milyen a Zoledronsav Mylan 4 mg/5 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Zoledronsav Mylan tiszta és színtelen koncentrátum oldatos infúzióhoz. A koncentrátum gumidugóval és lepattintható műanyag kupakkal lezárt tiszta színtelen injekciós üvegben kerül forgalomba.

Egy injekciós üveg 5 ml koncentrátumot tartalmaz.

A Zoledronsav Mylan forgalmazott csomagolási egységei 1, 4 vagy 10 injekciós üveget tartalmaznak, vagy 4 csomagból álló gyűjtőcsomagolás, melynek minden egyes csomagja 1 injekciós üveget tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Írország

Gyártó

HIKMA FARMACÊUTICA S.A.
Estrada do Rio da Mó , nº 8, 8-A e 8-B
Fervença, Terrugem SNT, 2705-906
Portugália

VIATRIS SANTE
1 Rue de Turin,
69007 Lyon
Franciaország

STERISCIENCE Sp. z o.o.
ul. Daniszewska 10
03-230 Warsaw
Lengyelország

FALORNI S.r.l
Via dei Frilli 25
50019 Sesto Fiorentino (FI)
Olaszország

KYMOS S.L.
Ronda de Can Fatjó, 7B
Parc Tecnologic Del Vallès
Cerdanyola Del Vallès
08290 Barcelona
Spanyolország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Viatrix
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatrix UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika

Viatis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Viatis ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Eesti

Viatis OÜ

Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viatis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

France

Viatis Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatis Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Viatis Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited

Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatis SIA

Tel: +371 676 055 80

Luxembourg/Luxemburg

Viatis

Tél: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Viatis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Viatis Austria GmbH

Tel: + 43 1 86390

Polska

Viatis Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatis d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatis Slovakia s.r.o

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatis Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatis AB

Tel: +46 (0)8 630 19 00

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: }

Egyéb információforrások

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Hogyan kell elkészíteni és alkalmazni a Zoledronsav Mylan-t?

- A 4 mg zoledronsavat tartalmazó infúziós oldat elkészítéséhez a koncentrátumot (5 ml) 100 ml kalciummentes vagy más, két vegyértékű kationtól mentes infúziós oldattal kell tovább hígítani. Amennyiben a Zoledronsav Mylan kisebb adagjára van szükség, akkor először szívja fel a megfelelő mennyiséget az alábbiakban ismertetettek szerint, majd ezt hígítsa tovább 100 ml infúziós oldattal. Az esetleges inkompatibilitások elkerülése érdekében a hígításhoz használt infúziós oldatnak 9 mg/ml-es (0,9%-) nátrium-klorid, vagy 5%-os (m/v) glükóz oldatnak kell lennie.

A Zoledronsav Mylan koncentrátum nem elegíthető kalciumtartalmú vagy más, két vegyértékű kationt tartalmazó oldatokkal, mint pl. Ringer-laktát oldattal.

Csökkentett Zoledronsav Mylan adagok elkészítésének leírása:

Szívja fel a koncentrátum megfelelő mennyiségét az alábbiak szerint:

- 4,4 ml-t 3,5 mg adaghoz,
 - 4,1 ml-t 3,3 mg adaghoz,
 - 3,8 ml-t 3,0 mg adaghoz.
-
- Kizárólag egyszeri alkalmazásra. Minden fel nem használt oldatot ki kell dobni! Kizárólag tiszta, részecskéktől és elszíneződéstől mentes oldatot szabad alkalmazni. Az infúzió elkészítése során aseptikus módszereket kell követni.
-
- Mikrobiológiai szempontból a feloldott oldatos infúziót azonnal fel kell használni. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, a felhasználás közbeni tárolás idejéért és a felhasználás előtti tárolás körülményeiért a felhasználó a felelős. Ez nem lehet hosszabb, mint 24 óra, 2°C – 8°C között tárolva. A hűtőszekrényben tárolt oldatot ezután az alkalmazás előtt hagyni kell szobahőmérsékletre melegedni. 100 ml 9 mg/ml-es (0,9%) injekcióhoz való nátrium-klorid oldattal vagy 100 ml 5%-os (m/v) glükóz oldattal (minimális koncentráció 3mg/100 ml, maximális koncentráció 4 mg/100 ml) végzett hígítást követően az oldat kémiai és fizikai stabilitását 48 órán keresztül őrzi meg 2°C – 8°C-on és 25°C-on.
-
- A zoledronsavat tartalmazó oldatot egyszeri, 15 perces intravénás infúzióként, külön infúziós szereléken át adják be. A betegek hidratáltsági állapotát a Zoledronsav Mylan alkalmazása előtt és után figyelemmel kell kísérni annak érdekében, hogy biztos legyen a kellő hidratáltságuk.
-
- 9 mg/ml-es (0,9%) injekcióhoz való nátrium-klorid oldattal vagy 5%-os (m/v) glükóz oldattal előre töltött poliolefin infúziós tasakokkal végzett vizsgálatok a Zoledronsav Mylan-nal nem mutattak inkompatibilitást.
-
- Mivel a Zoledronsav Mylan más intravénásan alkalmazott anyagokkal való kompatibilitására nincs adat, a Zoledronsav Mylan-t tilos egyéb gyógyszerekkel/hatóanyagokkal keverni, és minden esetben külön infúziós szereléken keresztül kell beadni.

Hogyan kell tárolni a Zoledronsav Mylan-t?

- A Zoledronsav Mylan gyermekektől elzárva tartandó!
- Az injekciós üvegen és kartondobozon feltüntetett lejárati idő (Felh.) után ne használja a Zoledronsav Mylan-t
- A bontatlan injekciós üveg nem igényel különleges tárolást.
- A hígítást követő tárolási körülményekkel kapcsolatos információk a fenti, „Hogyan kell elkészíteni és alkalmazni a Zoledronsav Mylan-t” című bekezdésben találhatók.